

## 先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されません

研究課題名	病態関連膜脂質代謝の最先端研究—医薬応用への戦略的展開—
研究機関・ 部局・職名	秋田大学・大学院医学系研究科・教授
氏名	佐々木 雄彦

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	134,000,000	134,000,000	0	134,000,000	134,000,000	0	0
間接経費	40,200,000	40,200,000	0	40,200,000	40,200,000	0	0
合計	174,200,000	174,200,000	0	174,200,000	174,200,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	0	36,311,239	13,853,574	12,202,654	62,367,467
旅費	0	69,720	149,030	942,330	1,161,080
謝金・人件費等	0	2,533,734	18,398,327	21,403,864	42,335,925
その他	718,361	7,219,539	12,937,700	7,259,928	28,135,528
直接経費計	718,361	46,134,232	45,338,631	41,808,776	134,000,000
間接経費計	0	11,500,074	2,956,092	25,743,834	40,200,000
合計	718,361	57,634,306	48,294,723	67,552,610	174,200,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
サーマルサイクラ—	ABI 2720	1	535,500	535,500	2011/5/30	秋田大学
微量高速冷却遠心機	トミー MX-305	1	722,400	722,400	2011/6/20	秋田大学
ゲル撮影装置	BIORAD Gel Doc EZ PC シ ステム	1	996,450	996,450	2011/8/2	秋田大学
ケミルミネッセンス検出装置	BIORAD ChemiDoc XRS	1	2,919,000	2,919,000	2011/9/26	秋田大学
共焦点レーザー顕微鏡システム	ライカ TCS SPE-FITZ	1	20,370,000	20,370,000	2012/3/19	秋田大学
MS/MSシステム	サーモフィッ シャーサイエン ス	1	10,682,700	10,682,700	2013/3/22	秋田大学
窒素ガス発生装置	エアータック社 AT-24NC	1	1,316,700	1,316,700	2013/3/22	秋田大学
Ultimate3000スタンダードLC 62Mpaシステム	サーモ	1	5,549,250	5,549,250	2013/4/24	秋田大学

5. 研究成果の概要

本研究で、細胞膜リン脂質ホスホイノシタイドの代謝を担う酵素の欠損が、癌、心不全、免疫疾患などの異常につながることを見出した。さらに、19系統の遺伝子改変マウスを新規に作製し、ホスホイノシタイド代謝の乱れと病態の関連性を詳細に解析できる独自のツールを充実した。また、新規のホスホイノシタイド定量解析技術を確立し、これによって、これまで出来なかった様々なヒト疾患でのホスホイノシタイドレベルの変動解析が可能となった。これらの成果は、種々の疾患に有効な「ホスホイノシタイド代謝酵素作用薬」とも言うべき革新的な医療開発につながることを期待できるので、大きな社会的課題となっている疾病の治療への道が拓かれる可能性があり、その暁には大きな経済効果をも生むであろう。

課題番号	LS016
------	-------

## 先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます
------------------

研究課題名 (下段英語表記)	病態関連膜脂質代謝の最先端研究—医薬応用への戦略的展開—
	Phosphoinositide metabolism in health and disease
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	秋田大学・大学院医学系研究科・教授
	Akita University Graduate School of Medicine, Professor
氏名 (下段英語表記)	佐々木 雄彦
	Takehiko Sasaki

### 研究成果の概要

(和文):

細胞膜のリン脂質は多彩な細胞機能を制御しており、よってその代謝系の破綻は多様な病態に関連すると考えられる。本研究で、(1)イノシトールリン脂質(PIs)代謝酵素欠損マウスシリーズの開発、(2)PIs 代謝酵素の病態生理的役割の解明、(3)PIs 動態解析の新技術創出を試みた。その結果、世界に先駆けて、19 の PI 代謝酵素欠損マウス系統の樹立に成功し、癌、心不全、神経変性疾患、自己免疫疾患等の病態発現機構を解明し、ヒト疾患サンプルに適用可能な高感度絶対定量法を確立することができた。さらに、当初の計画を上回る成果として、新技術の活用により新規の生体膜リン脂質を発見するに至った。これらの成果により、治療効果に優れ安全性が高い革新的な日本発の医薬品の開発の新機軸を示すことができた。

(英文):

Membrane phospholipids regulate versatile cellular functions and thus dysregulation of their metabolism leads to a wide variety of pathological changes in diseases. We launched this project which aims (1) to establish gene-targeted mice lacking phosphoinositides (PIs) metabolizing enzymes, (2) to reveal pathophysiological functions of PIs-metabolizing enzymes, and (3) to develop novel methods that enable us to understand PIs metabolism in vivo. Achievements of our project include creation of 19 novel mutant mouse strains deficient in PIs kinases, phosphatases and acyl-transferases; findings related to etiology of diseases such as thyroid cancer, heart failure, dyskinesias and autoimmune disorders; and novel methods for measurement of PIs applicable to clinical specimen by LC/MS/MS. Thus, our study has introduced innovations in the field of life science, which would lay the foundation for effective and safe cures for human diseases.

1. 執行金額 174,200,000 円  
 (うち、直接経費 134,000,000 円、間接経費 40,200,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

本研究は、細胞膜リン脂質ホスホイノシタイド (PIs) の生命機能解明により、ライフ・イノベーション推進への寄与を意図するものである(図1)。

ホスファチジルイノシトールのイノシトール環は、その3、4、5位水酸基に可逆的なリン酸化を受ける(図2)。その結果、ホスホイノシタイド(PIs)と総称される8種類のリン脂質が細胞膜に生成される。

本プロジェクトの開始までに申請者は、PIs代謝酵素遺伝子欠損マウスを作製し、遺伝子にコードされない脂質であるPIsの細胞内レベルや局在を変動させ、これに付随する細胞や個体内での生命現象の変化を見出していた(Nature 6報、Cell 3報、Science 2報、Nature Cell Biol. 3報、J. Exp. Med. 4報等)。その中には、社会的課題である発がん・転移、神経変性といった病態が含まれる。個々のPIs代謝酵素がもつ多様な生体調節機能を目の当りにするにつけ、PIs代謝系の統合的理解は、将来の革新的な医薬への応用、開発に役立つのではないかと考えるようになった。

ヒトやマウスなどの哺乳動物の細胞において、PIsのリン酸化・脱リン酸化による代謝/相互変換には18の反応が存在する。即ち、一つのPIsが生成される反応が複数存在する。PIsのリン酸化・脱リン酸化酵素(以下代謝酵素)は47の遺伝子にコードされており、かつ、基質の重複も認められる。即ち、同一の代謝反応を触媒する酵素(アイソザイム)が複数存在し、多くの場合一つの細胞内に複数のアイソザイムが存在する。よって、“PIs代謝酵素群の機能的な特異性と重複性”という生体に備えられた“仕掛け”を紐解き、上手に利用して細胞機能制御に介入すれば、幅広い疾患に適用できる新しい医療へとつながるかもしれない。このような発想のもと、具体的には、補助事業期間内に、PIs代謝酵素の新たな病態生理的役割を発見し、PIs代謝系を網羅する形で新規代謝酵素欠損マウスを樹立し、脂肪酸構成が多様なPIs亜種の動態解析を初めて可能とする新技術を創出することでPIs代謝系の本態解明を着実に進め、革新的な医薬開発の礎となる学術的新規知見を発掘すると同時に応用研究への道筋をつけることを目的とした。

4. 研究計画・方法

図1 ライフ・イノベーションと本研究

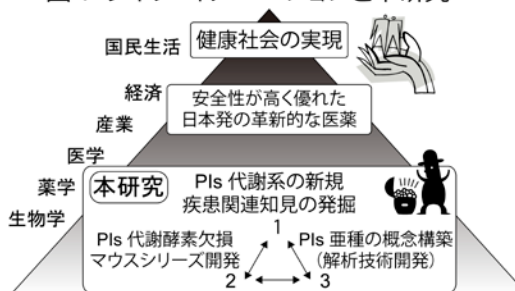
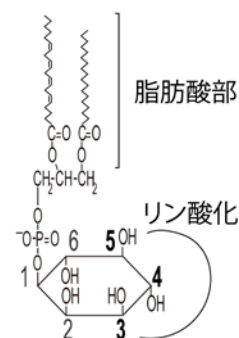


図2



ホスファチジルイノシトール

(1)PIs 代謝酵素の病態生理的役割の解明

PIs 代謝酵素欠損マウスが呈する疾患関連表現型をもとに、PIs 代謝酵素の病態生理的役割を解明する。社会的に問題となっている疾患に着目し、PIs 代謝の観点からその病態分子基盤を明らかにする。

(2)PIs 代謝酵素欠損マウスシリーズの開発

PIs 代謝酵素をそれぞれに欠損するマウスを新規に20系統樹立する。これまでに、産学両者の研究者から、PIs 代謝関連遺伝子欠損マウスの疾患関連表現型の問合せや分与依頼を多く受けているが、必ずしも要望に応えられていない。国内で自前の PIs 代謝酵素欠損マウスシリーズを保有することで、PIs 代謝系を包括した基礎研究と医薬応用研究への速やかな移行に役立てる体制を整える。

(3)PIs 動態解析の新技術創出

①脂肪酸構成を異にする PIs 亜種 の概念構築

各 PIs 代謝酵素アイソザイムが生理機能において特異性と重複性をもつことは、遺伝子欠損マウスの表現型から明らかであるが、その原理は不明である。この点について、イノシトール環のリン酸化パターンで8種類に分類されて研究されてきた PIs が、実は、脂肪酸構成の違いによって異なる生理活性を発揮しており、リン酸化・脱リン酸化酵素アイソザイムは個々に特定の脂肪酸をもつ PIs を優先的に基質とすることで、固有の生理機能を発揮するのではないか、という仮説を掲げる。このアイデアの検証は、特異性、安全性が高い創薬に有益な情報を与える。そこで、これまで不可能であった、脂肪酸構成までわかる PIs の解析法を新たに開発する。

②ヒト疾患に関連する PIs の同定

開発した PIs 解析新技術の利点(高感度、絶対定量、ノンアイソトープ)を活かして、ヒト疾患由来細胞、組織での PIs 動態を解析する。

③新規リン脂質の発見

申請時の計画にはなかったが新規測定技術の確立を踏まえて、選択的反応モニタリングの特性を活かした、新たなリン脂質の探索を行った。

上記の計画項目は相互に関連しており、互いにフィードバックを掛け合いながら(代謝酵素欠損で表れる病態における PIs 亜種の動態解析など)、研究を進めた。

5. 研究成果・波及効果

(1)PIs 代謝酵素の病態生理的役割の解明

遺伝子欠損マウスの表現型解析により、がん、心不全、神経疾患、炎症性疾患、発育障害、糖尿病への PIs 代謝系の関与を示す新たな知見を得た。具体的には、新規癌抑制遺伝子産物 INPP4B が PIs の一種 PIP3 の分解を介して甲状腺発がんを抑制すること、Vps34 が心筋でのタンパク質品質管理を司り、その破綻が心肥大、心室性不整脈、突然死を招くこと、PIPKIII が神経軸索のミエリン化を正に制御しており、オリゴデンドロサイト(中枢)、シュワン細胞(抹消)での機能不全が髄鞘形成不全を背景とした震戦、下枝麻痺を導くこと、SHIP1 がマクロファージの極性を

制御し、肺炎の重篤化に関わること、PLIP が肝臓からの IGF1 分泌を促進することで新生児の成長を制御すること、骨格筋特異的 PIPKIII アイソフォームがインスリン感受性と血糖調節の制御因子であること、などの独自の新規知見を挙げることができる。さらに、INPP4B と Vps34 については免疫染色が可能なモノクローナル抗体を作製し、対応する疾患のヒト病理組織の免疫染色によって、これらの PIs 代謝酵素の発現がヒト疾患で実際に低下する症例を見出した。このように、遺伝子欠損マウスで得られた実験的知見を、具体的なヒト疾患の発症機構の解明と新規治療法・診断法の開発に結び付ける道筋をつけることができた(進捗評価時のコメントへの対応)。

#### (2) PIs 代謝酵素欠損マウスシリーズの開発

我々が採用した胚性幹(ES)細胞での相同組替えによる遺伝子欠損マウス作製手法は、ゲノム遺伝子のクローニングとターゲティングベクターの構築、相同組替えを起こした変異 ES 細胞の樹立、マウス初期胚ブラストシストへの変異 ES 細胞の注入、移植による、キメラマウスの作製、キメラマウスと野生型マウス交配による変異遺伝子の生殖系列移行の段階から構成される。申請では、20 の PIs 代謝酵素についての遺伝子欠損マウス作製を計画したが、研究の進展に伴いさらに4酵素(PIs のアシル基を規定するアシルトランスフェラーゼ)を加えて作製を進めた。本研究期間で、ターゲティングベクター完成 24 件、マウス胚性幹細胞での変異導入 22 件、キメラマウス 22 件、変異マウス系統樹立 19 件を達成し、ほぼ計画通りの成果を得た。これによって、従前より保有する変異マウスと合わせて、世界に類を見ない PIs 代謝酵素欠損マウスシリーズの充実が図られ、今後これらを一括活用した研究展開が可能な点で、国際的に優位性をもつことができた。作製した変異マウスはいずれも条件付き遺伝子欠損マウスであり、細胞腫特異的遺伝子欠損を導くことで、様々な疾患との PIs 代謝系との関わりを包括的に解析することが可能となった。

#### (3) PIs 動態解析の新技術創出

##### ①脂肪酸構成を異にする PIs 亜種の概念構築

生体試料の前処理(酸性リン脂質濃縮とリン酸基のメチル化修飾)、逆相クロマトグラフィーと三連四重極型質量分析装置での選択反応モニタリングにより、脂肪酸構成を異にする PIs 亜種の絶対定量解析法を確立することができた。この方法は放射性同位体元素が不要であり、これまで解析することができなかったヒト臨床検体や、解析が困難であった実験動物の組織を対象とした研究が可能となった。また、絶対定量であるため、異なる実験での検体間での比較が可能となったことも大きな利点である。

この技術を用いて、数多くの新規知見を得ることができた。特に PIP3 については、脂肪酸構成が異なる亜種が少なくとも 30 種類存在することを見出した。そして、(1)、(2)で解析、作製した遺伝子改変マウスに適用することで、例えば、PIP3 分解酵素 Pten の欠損による発がんが、特定のアシル基を持つ PIP3 の蓄積に依存することを示唆する知見を得た。さらに、アシルトランスフェラーゼ欠損マウスを併用することで、PIs 亜種の病態生理機能と代謝についての仮説を支持する知見が得られた。

##### ②ヒト疾患に関連する PIs の同定

ヒト悪性リンパ腫(B細胞性・T細胞性・NK/T細胞性)に新技術を適用し、各 PIs 亜種の定量解

析を行った結果、複数の PIs 亜種の存在量比で表される「PIs プロファイル」によって、悪性リンパ腫を層別化できる可能性を示唆する知見を得た。泌尿器癌(前立腺癌、腎癌、膀胱癌)、免疫・炎症性疾患(関節リウマチ、ベーチェット病、血管炎症候群)、精神・神経疾患(統合失調症)、成長障害(ミトコンドリア遺伝子異常症)等についても研究機関倫理審査で計画承認を得ており、疾患特異的に変動する PIs 亜種の発見を目指して、解析を展開している。

### ③新規のリン脂質の発見

これらの脂質については個々に、化学合成標品を用いて構造を正確に決定し次第、順次公表する。生成・分解酵素、結合／標的タンパク質の同定とヒト疾患における動態の理解が、この成果をイノベーションにつなげる上で重要な鍵を握る。

PI3K 阻害剤の医薬への応用研究がこの十数年間に進み、この夏には PI3K 阻害剤がリンパ腫治療薬として初めて FDA に認可される見込みである。その端緒は Lewis Cantley 博士による PIP3 の発見と、我々も携わった生成酵素 PI3K や分解酵素 PTEN の遺伝子欠損マウスでの病態関連表現型の発見にある。新規リン脂質の発見には、このような新しい学術研究のはじまりと臨床応用への道が拓かれる大きな可能性を秘められており、当初の研究計画以上の進捗として特筆すべきものと考えている。

#### －国民生活における社会的・経済的な課題解決への波及効果－

以上、本研究で得られた成果は学術の進展に有意義であるのみならず、PIs 代謝系の本態解明に基づく、安全かつ治療効果にすぐれた医療の確立、診断薬や機能性食品の開発など、健康長寿社会に資するイノベーションに今後発展する可能性を秘めるものとなった。本研究で得られた知見、確立された技術をさらに広くヒト疾患に適用することで、PIPs プロファイリングに基づく疾患原因の解明、疾患制御標的分子の同定や、疾患治療に資する病型分類が期待され、医薬産業分野への波及効果が期待される。また、最近発見した新規のリン脂質群についていえば、その代謝酵素や標的タンパク質を同定し、健康と病態での役割を明らかにすることができれば、社会的、経済的課題の解決への貢献を大きく期待することができる。具体的には、PIP3(脂質)-PI3K(生成酵素)-PTEN(分解酵素)の基礎研究に発し産学が密接に連携して進んだ医薬開発の先例に倣い、PI3K 阻害剤開発黎明期の欧米で見られたような創薬ベンチャーが日本で勃興することも考えられる。このように、「PIs 代謝酵素作用薬」とでもいうべき革新的な医薬の開発へと本研究が波及することが見込まれ、国内で新しい医薬開発の産業化が進む可能性には、経済効果をも期待することができる。

## 6. 研究発表等

雑誌論文 計 21 件	<p>(掲載済み—査読有り) 計 20 件</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Takasuga S, Sasaki T. Phosphatidylinositol-3,5-bisphosphate: metabolism and physiological functions. <i>J Biochem.</i> 154(3):211-8. (2013)</li> <li>• Fujioka Y, Tsuda M, Nanbo A, Hattori T, Sasaki J, Sasaki T, Miyazaki T, Ohba Y. A Ca(2+)-dependent signalling circuit regulates influenza A virus internalization and infection. <i>Nature Commun.</i>4:2763. (2013)</li> <li>• Morishita H, Eguchi S, Kimura H, Sasaki J, Sakamaki Y, Robinson ML, Sasaki T, Mizushima N. Deletion of autophagy-related 5 (Atg5) and Pik3c3 genes in the lens causes cataract independent of programmed organelle degradation. <i>J Biol Chem.</i> 288(16):11436-47. (2013)</li> <li>• Huang M, Narita S, Inoue T, Tsuchiya N, Satoh S, Nanjo H, Sasaki T, Habuchi T. Diet-induced macrophage inhibitory cytokine 1 promotes prostate cancer progression. <i>Endocr Relat Cancer.</i> 21(1):39-50. (2013)</li> <li>• Ichikawa A, Kuba K, Morita M, Chida S, Tezuka H, Hara H, Sasaki T, Ohteki T, Ranieri VM, dos Santos CC, Kawaoka Y, Akira S, Luster AD, Lu B, Penninger JM, Uhlig S, Slutsky AS, Imai Y. CXCL10-CXCR3 enhances the development of neutrophil-mediated fulminant lung injury of viral and nonviral origin. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 187 (1) :65-77. (2013)</li> <li>• Takasuga, S., Horie, Y., Sasaki, J., Sun-Wada, GH., Kawamura, N., Iizuka, R., Mizuno, K., Eguchi, S., Kofuji, S., Kimura, H., Yamazaki, M., Horie, C., Odanaga, E., Sato, Y., Chida, S., Kontani, K., Harada, A., Katada, T., Suzuki, A., Wada, Y., Ohnishi, H., Sasaki, T. Critical roles of type III phosphatidylinositol phosphate kinase in murine embryonic visceral endoderm and adult intestine. <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i>110, 1726-1731 (2013)</li> <li>• Chida, S., Itoh, R., Kofuji, S., Eguchi, S., Takasuga, S., Sasaki, J., Sasaki, T. SHIP1 deletion enhances ROS production and decreases survival of the <i>S.aureus</i> infected mice. <i>Akita J Med.</i> 39, 95-101 (2012)</li> <li>• Asanuma, K., Takasuga, S., Sasaki, J., Sasaki, T. Phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate is an essential regulator of lysosome morphology. <i>Akita J Med.</i> 39, 129-137 (2012)</li> <li>• Biswas, K., Yoshioka, K., Asanuma, K., Okamoto, Y., Takuwa, N., Sasaki, T., Takuwa, Y. Essential role of class II PI3K-C2<math>\alpha</math> in sphingosine-1-phosphate receptor-1 mediated signaling and migration in endothelial cells. <i>J Biol Chem.</i> 288, 2325-2339 (2012)</li> <li>• Neely, GG., Rao, S., Costigan, M., Mair, N., Racz, I., Milinkeviciute, G., Meixner, A., Nayanala, S., Griffin, RS., Belfer, I., Dai, F., Smith, S., Diatchenko, L., Marengo, S., Haubner, BJ., Novatchkova, M., Gibson, D., Maixner, W., Pospisilik, JA., Hirsch, E., Whishaw, IQ., Zimmer, A., Gupta, V., Sasaki, J., Kanaho, Y., Sasaki, T., Kress, M., Woolf, CJ., Penninger, JM. Construction of a global pain systems network highlights phospholipid signaling as a regulator of heat nociception. <i>PLoS Genet.</i>8, e1003071 (2012)</li> <li>• Nishio, M., Hamada, K., Kawahara, K., Sasaki, M., Noguchi, F., Chiba, S., Mizuno, K., Suzuki, SO., Dong, Y., Tokuda, M., Morikawa, T., Hikasa, H., Eggenschwiler, J., Yabuta, N., Nojima, H., Nakagawa, K., Hata, Y., Nishina, H., Mimori, K., Mori, M., Sasaki, T., Mak, TW., Nakano, T., Itami, S., Suzuki, A. Cancer susceptibility and embryonic lethality in Mob1a/1b double-mutant mice. <i>J Clin Invest.</i> 122, 4505-4518 (2012)</li> <li>• Lee, HC., Inoue, T., Sasaki, J., Kubo, T., Matsuda, S., Nakasaki, Y., Hattori, M., Tanaka, F., Udagawa, O., Kono, N., Itoh, T., Ogiso, H., Taguchi, R., Arita, M., Sasaki, T., Arai, H. LPIAT1 regulates arachidonic acid content in phosphatidylinositol and is required for cortical lamination in mice. <i>Mol Biol Cell.</i> 23, 4689-4700 (2012)</li> <li>• Kawamura, N., Sun-Wada, GH., Aoyama, M., Harada, A., Takasuga, S., Sasaki, T., Wada, Y. Delivery of endosomes to lysosomes via microautophagy in the visceral endoderm of mouse embryos. <i>Nature Commun.</i> 3:1071. doi: 10.1038/ncomms2069 (2012)</li> <li>• Yoshioka, K., Yoshida, K., Cui, H., Wakayama, T., Takuwa, N., Okamoto, Y., Du, W., Qi, X., Asanuma, K., Sugihara, K., Aki, S., Miyazawa, H., Biswas, K., Nagakura, C., Ueno, M., Iseki, S., Schwartz, R.,</li> </ul>
----------------	--



	<p>Okamoto, H., Sasaki, T., Matsui, O., Asano, M., Adams, R., Takakura, N., Takuwa, Y. Essential role of endothelial class II PI3K-C2<math>\alpha</math> in angiogenesis and vascular barrier function. <i>Nature Med.</i>18, 1560–1569 (2012)</p> <p>•Shinohara, M., Nakamura, M., Masuda, H., Hirose, J., Kadono, Y., Iwasawa, M., Nagase, Y., Ueki, K., Kadowaki, T., Sasaki, T., Kato, S., Nakamura, H., Tanaka, S., Takayanagi, H. Class IA phosphatidylinositol 3-kinase regulates osteoclastic bone resorption through Akt-mediated vesicle transport. <i>J Bone Miner Res.</i> 27, 2464–2475 (2012)</p> <p>•Kurokawa, T., Takasuga, S., Sakata, S., Yamaguchi, S., Horie, S., Homma, KJ., Sasaki, T., Okamura, Y. 3' Phosphatase activity toward phosphatidylinositol 3,4-bisphosphate [PI(3,4)P<sub>2</sub>] by voltage-sensing phosphatase (VSP). <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 109, 10089–10094 (2012)</p> <p>•Imae, R., Inoue, T., Nakasaki, Y., Uchida, Y., Ohba, Y., Kono, N., Nakanishi, H., Sasaki, T., Mitani, S., Arai, H. LYCAT, a homologue of <i>C. elegans</i> <i>acl-8</i>, <i>acl-9</i>, and <i>acl-10</i>, determines the fatty acid composition of phosphatidylinositol in mice. <i>J. Lipid Res.</i> 53, 335–347 (2011)</p> <p>•Hazeki, K., Kametani, Y., Murakami, H., Uehara, M., Ishikawa, Y., Nigorikawa, K., Takasuga, S., Sasaki, T., Seya, T., Matsumoto, M., Hazeki, O. Phosphoinositide 3-kinase <math>\gamma</math> controls the intracellular localization of CpG to limit DNA-PKcs-dependent IL-10 production in macrophages. <i>PLoS One.</i> 6, e26836 (2011)</p> <p>•Sasaki, M., Kawahara, K., Nishio, M., Mimori, K., Kogo, R., Hamada, K., Itoh, B., Wang, J., Komatsu, Y., Yang, Y., Hikasa, H., Horie, Y., Yamashita, T., Kamijo, T., Zhang, Y., Zhu, Y., Prives, C., Nakano, T., Mak, T., Sasaki, T., Maehama, T., Mori, M. &amp; Suzuki, A. Regulation of the MDM2–P53 pathway and tumor growth by PICT1 via nucleolar RPL11. <i>Nature Med.</i> 17, 944–951 (2011)</p> <p>•Kobayashi, N., Ueki, K., Okazaki, Y., Iwane, A., Kubota, N., Ohsugi, M., Awazawa, M., Kobayashi, M., Sasako, T., Kaneko, K., Suzuki, M., Nishikawa, Y., Hara, K., Yoshimura, K., Koshima, I., Goyama, S., Murakami, K., Sasaki, J., Nagai, R., Kurokawa, M., Sasaki, T. &amp; Kadowaki, T. Blockade of class IB phosphoinositide-3 kinase ameliorates obesity-induced inflammation and insulin resistance. <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 108, 5753–5758 (2011)</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件 (未掲載) 計 1 件</p> <p>•Ayukawa, T., Akiyama, M., Mummery-Widmer, J.L., Stoeger, T., Sasaki, J., Knoblich, J.A., Senoo, H., Sasaki, T. &amp; Yamazaki, M. Dachous-Dependent Asymmetric Localization of Spiny-Legs Determines Planar Cell Polarity Orientation in <i>Drosophila</i>. <i>Cell Rep.</i> (in press)</p>
<p>会議発表 計 28 件</p>	<p>専門家向け 計 28 件</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•日本薬学会 第 134 年会、シンポジウム、平成 26 年 3 月 27–30 日 熊本 「イノシトールリン脂質脱リン酸化酵素 INPP4B による癌抑制機構」 佐々木雄彦</li> <li>•岩手医科大学薬学部北東北研究連携推進セミナー、平成 26 年 3 月 19 日 盛岡 「細胞膜リン脂質ホスホイノシタイドの生理的役割」 佐々木雄彦</li> <li>•第 36 回日本分子生物学会年会、シンポジウム、平成 25 年 12 月 1–4 日神戸 「ミトコンドリアに局在する PTEN-like inositol phosphatase の新たな基質の同定」 佐々木雄彦、高須賀俊輔、中西広樹、佐々木純子</li> <li>•第 3 回 都医学研シンポジウム 平成 25 年 11 月 28 日 東京 「イノシトールリン脂質シグナリングと疾患」 佐々木雄彦</li> <li>•第 86 回 日本生化学会大会、シンポジウム、平成 25 年 9 月 11–13 日横浜 「Dual specificity phosphatases acting on acidic phospholipids」 佐々木雄彦</li> <li>•第 86 回 日本生化学会大会、シンポジウム、平成 25 年 9 月 11–13 日横浜 「酸性リン脂質研究の最前線」 オーガナイザー 諸言、佐々木雄彦</li> <li>•第 86 回 日本生化学会大会、シンポジウム、平成 25 年 9 月 11–13 日横浜 「ホスファチジルグリセロールリン酸(PGP)ホスファターゼの生理機能」 高須賀俊輔、浅沼研、木村洋貴、高須賀緑、中西広樹、佐々木純子、山崎正和、妹尾春樹、佐々木雄彦</li> <li>•第 86 回 日本生化学会大会、シンポジウム、平成 25 年 9 月 11–13 日横浜</li> </ul>

<p>「イノシトールリン脂質によるマクロファージの活性化と寿命制御」 佐々木純子、中西広樹、高須賀俊輔、佐々木雄彦</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・埼玉医科大学ゲノム医学研究センター学術集会 平成 25 年 7 月 25 日 埼玉 「ホスホイノシタイド代謝の破綻と生体機能異常」 佐々木雄彦</li> <li>・第 12 回 生命科学研究会、シンポジウム、平成 25 年 6 月 28-29 日 青森 「Inositol polyphosphate 4-phosphatase type II (INPP4B)が担う新たな癌抑制機構」 小藤智史、高須賀俊輔、佐々木雄彦</li> <li>・ゲノム・エピゲノム解析による生活習慣病の病態解明とその制御を目指した分子標的の探索研究プロジェクトキックオフシンポジウム 平成 25 年 6 月 13 日 群馬 「イノシトールリン脂質代謝異常症」 佐々木雄彦</li> <li>・日本薬学会 第 133 年会 平成 25 年 3 月 27-30 日 横浜 シンポジウム 「脂質バイオロジーの最前線」「イノシトールリン脂質脱リン酸化酵素の新しい基質」 佐々木雄彦</li> <li>・NCBS international meeting “Inositide signalling in health and disease” 平成 24 年 11 月 28 日 - 12 月 2 日 Orange County Resort, Coorg, INDIA 「Identification of a novel substrate for phosphoinositide phosphatases」 Takehiko Sasaki</li> <li>・第 24 回 青森県内分泌研究会 平成 24 年 10 月 13 日 弘前 「イノシトールリン脂質による生体調節機構」佐々木雄彦</li> <li>・第 35 回日本神経科学大会 平成 24 年 9 月 18-21 日 名古屋 シンポジウム 「神経系における脂質シグナリングの重要性」「Phosphatidylinositol 3,4-bisphosphate metabolism in excitotoxic neuronal death」 佐々木雄彦、佐々木純子</li> <li>・第 11 回 生命科学研究会 平成 24 年 6 月 29-30 日 秋田 「PGPホスファターゼの発見とその生理機能について」 高須賀俊輔、浅沼研、木村洋貴、高須賀緑、中西広樹、佐々木純子、佐々木雄彦、オーガナイズ</li> <li>・EuroMEMBRANE International Conference “Membrane Dynamics in Physiology and Disease” 平成 24 年 6 月 5 - 8 日 University of Basel, Switzerland 「Phosphoinositide phosphatases」 Takehiko Sasaki</li> <li>・群馬大学・秋田大学連携 グローバル COE 最終シンポジウム 平成 24 年 2 月 9-10 日 群馬 「脂質代謝酵素の生理機能解析」 佐々木雄彦</li> <li>・International Symposium New Aspects of Phospholipid Biology and Medicine 2011 第 10 回 JBS バイオフロンティア国際シンポジウム(九州大学創立百周年記念) 平成 23 年 11 月 14-16 日 福岡 「Roles of phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate in health and disease」 佐々木雄彦、発表ならびにオーガナイズ</li> <li>・第 34 回 日本生化学会大会 平成 23 年 9 月 21 日 京都 平成 23 年度 柿内三郎記念賞 受賞講演 「細胞内リン脂質代謝による生体調節機構の解析」 佐々木雄彦 ポスター2P-612「哺乳動物ホスファチジルグリセロールリン酸ホスファターゼの同定」 高須賀俊輔</li> <li>・第 5 回 群馬大学・秋田大学連携 グローバル COE 若手研究者シンポジウム 平成 23 年 8 月 30-31 日 秋田 「ホスファチジルグリセロールリン酸ホスファターゼの同定」 高須賀俊輔、浅沼研、佐々木雄彦、発表ならびにオーガナイズ</li> <li>・北海道大学遺伝子病制御研究所セミナー 平成 23 年 8 月 3 日 札幌 「ホスホイノシタイド代謝による生体機能調節」 佐々木雄彦</li> <li>・新学術領域研究「生命応答を制御する脂質マシナリー」第2回班会議 平成 23 年 7 月 30-31 日 淡路島 「ホスファチジルグリセロールリン酸脱リン酸化酵素の同定」 佐々木雄彦</li> <li>・第 20 回 日本 Cell Death 学会学術集会 平成 23 年 7 月 30 日 東京 「ホスファチジルイノシトール 3,4-ニリン酸脱リン酸化酵素による神経細胞死の制御」 佐々木雄彦</li> </ul>
--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・The 30th Naito Conference “Membrane Dynamics and Lipid Biology” 平成 23 年 7 月 1 日 札幌 「Phosphoinositide kinases and phosphatases」 Takehiko Sasaki</li> <li>・第 10 回生命科学研究会 平成 23 年 6 月 24-25 日 高崎 「脂質分析計を用いたイノシトールリン脂質の高感度測定」 中西広樹、佐々木純子、佐々木雄彦 「イノシトールリン脂質ホスファターゼの新規な酵素活性について」 高須賀俊輔、佐々木雄彦</li> <li>・第 9 回 北東北血液研究会 平成 23 年 5 月 14 日 秋田 「クラスⅢホスファチジルイノシトール 3 キナーゼの免疫系での役割」 江口賢史、佐々木純子、伊藤玲悦、小藤智史、浅沼研、佐々木雄彦</li> <li>・Keystone Symposium “PI 3-Kinase Signaling Pathways” 2011,2,13-18 Keystone, Colorado, USA 「Role for 3-Phosphoinositide Metabolism in vivo」 Takehiko Sasaki</li> </ul> <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図書 計 4 件</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・木村洋貴、小藤智史、佐々木雄彦 (2013) 「イノシトールリン脂質とイノシトールリン脂質代謝酵素」 遺伝子 Mook24 号 最新生理活性脂質研究、218-231</li> <li>・佐々木雄彦、中西広樹 (2013) 「ホスホイノシタイド代謝系」 医学のあゆみ、Vol.248, No. 13, 145-171</li> <li>・河原康一、西尾美希、佐々木雅人、前濱朝彦、佐々木雄彦、古後龍之介、三森功士、森 正樹、鈴木 聡(2012) PICT1 による核小体ストレス経路を介した p53 と腫瘍進展制御～腫瘍予後マーカーや今後の創薬応用にむけて～. 遺伝子 Mook22 号 最新疾患モデルと創薬応用研究の最前線 260-265</li> <li>・西尾美希、佐々木雄彦、鈴木聡(2012) PTEN 変異による発がんモデル. 疾患モデルの作製と利用ーがん(エル・アイ・シー社)ー145-171</li> </ul>
<p>産業財産権 出願・取得 状況  計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件  (出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p><a href="http://www.med.akita-u.ac.jp/~bisei/">http://www.med.akita-u.ac.jp/~bisei/</a> (秋田大学大学院医学系研究科微生物学講座HP) <a href="http://www.gipc.akita-u.ac.jp/~arcbs/index.html">http://www.gipc.akita-u.ac.jp/~arcbs/index.html</a> (秋田大学生体情報研究センターHP)</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・インターネット上での研究成果の継続的な発信(平成 23 年～) 秋田大学ホームページ内に「最先端・次世代研究開発支援プログラム」専用サイトを設置し、研究内容や各種イベントの開催について情報発信を実施。 (<a href="http://www.akita-u.ac.jp/honbu/project/pr_next.html">http://www.akita-u.ac.jp/honbu/project/pr_next.html</a>)</li> <li>・企業関係者等一般を対象とした合同フォーラムでの研究内容発表 「秋田大学合同フォーラム」ポスターセッションの特別企画として、研究発表会を実施した。(平成 26 年 2 月 27 日) 参加者 110 名(学内 69 名、学外 41 名)、開催場所:秋田ビューホテル</li> <li>・企業関係者等一般を対象とした産学官合同フォーラムでの研究内容発表 「あきた産学官連携フォーラム 2013」のパネル展として、研究発表会を実施した。(平成 25 年 11 月 26 日) 参加者 189 名、開催場所:秋田市民交流プラザ「アルヴェ」</li> <li>・中学生の研究室訪問を受入 「秋田大学ジュニア・メディカル・サイエンス・ミーティング～秋田大学の最先端の医学系研究室をのぞいてみよう～」を開催し、更に研究室訪問を希望した中学生の研究室訪問を受入。(平成 26 年 1 月 10 日) 参加者 7 名、訪問先:佐々木雄彦研究室</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・中学生を対象とした特別授業による医学研究解説 「秋田大学ジュニア・メディカル・サイエンス・ミーティング」で、中学1年生を対象に医学研究を解説する特別授業を実施した。(平成25年11月19日) 参加者143名、開催場所:秋田大学附属中学校</li> <li>・企業関係者等一般を対象とした合同フォーラムでの研究内容発表 「秋田大学合同フォーラム」ポスターセッションの特別企画として、研究発表会を実施。(平成25年2月27日) 参加者148名(学内97名、学外51名)、開催場所:秋田ビューホテル</li> <li>・企業関係者等一般を対象とした産学官合同フォーラムでの研究内容発表 「あきた産学官連携フォーラム2012」のパネル展として、研究発表会を実施。(平成25年1月16日) 参加者192名、開催場所:にぎわい交流館「あう」</li> <li>・大学関係者・一般を対象とした講演会等での研究内容発表 「秋田大学生体情報研究センター設置記念講演会・式典・シンポジウム」にてパネル展として、研究発表会を実施。(平成24年8月30日、31日) 参加者164名(学内140名、学外24名)、開催場所:秋田キャッスルホテル</li> <li>・秋田大学 最先端・次世代研究開発支援プログラム研究紹介パネル展(平成24年3月13、14、15日) 開催場所:秋田大学インフォメーションセンター 大学進学予定の高校生等に向けて、基礎医学や科学研究のおもしろさを伝えるための研究紹介のパネル展示会を開催した。実際の研究材料や成果を実際に見て触れてもらった。</li> <li>・秋田大学 最先端・次世代研究開発支援プログラム研究発表会 in 秋田大学合同フォーラム(平成24年2月28日) 開催場所:秋田ビューホテル 合同フォーラムで、秋田の一般市民の方々や産業界の方々に研究成果を紹介した。</li> </ul>
<p>新聞・一般雑誌等掲載計5件</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・秋田魁新報(平成25年11月21日付):「医学研究「興味湧いた」 秋田大教授ら 秋大付中生に解説」</li> <li>・秋田魁新報(平成25年1月19日付)「炎症性腸疾患、新たな発症機構解明」、26面</li> <li>・秋田魁新報(平成23年10月15日付)「秋田大大学院・佐々木教授、柿内三郎記念賞に、リン脂質を研究」、28面</li> <li>・読売新聞(平成23年5月3日付)「生命科学 目標は世界最高 遺伝子、群馬大と共同研究」、25面</li> <li>・秋田魁新報(平成23年4月1日付)「国の若手、女性研究者支援制度、秋大医学部から3人選出」、19面</li> </ul>
<p>その他</p>	

7. その他特記事項

受賞

平成23年10月24日

日本生化学会 柿内三郎記念賞

「細胞内リン脂質代謝による生体調節機構の解析」 佐々木雄彦